

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-205839

(43) 公開日 平成6年(1994)7月26日

(51) Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 M 37/00

9052-4 C

審査請求 有 請求項の数16 F D (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願平4-350215

(22) 出願日 平成4年(1992)12月4日

(71) 出願人 591135303

株式会社太平洋

大韓民国ソウル特別市竜山区漢江路2街
181番地

(72) 発明者 金正鎬

大韓民国京畿道安養市虎溪洞935、江南ア
パートA棟304号

(72) 発明者 李佑榮

大韓民国京畿道安養市安養五洞東徳アパー
ト ジャ棟404号

(74) 代理人 弁理士 成瀬 勝夫 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮投与型薬物用貼付剤

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 経皮投与に有用で適切な機能を発揮する経皮投与システムを提供する。

【構成】 支持体の片面表面上に塗布されている感圧性粘着層としての粘着剤と、単層あるいは多層の積層物の形での粘着層と、この粘着層の上に形成されている離型フィルムと、及び、上記粘着剤が脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン誘導体、グリセリン脂肪酸エーテル、プロピレングリコール脂肪酸エステル及びピロリドン誘導体からなる群から選択された1種以上の経皮浸透促進剤0.1～40重量%と、シリコーン重合体、天然若しくは合成ゴム類及びアクリル系樹脂からなる群から選ばれた1種以上の粘着樹脂と、粘着層中の含水率が変化するに伴ってそれ自体の溶解度が変化する薬物若しくは前駆薬物0.1～50%とで構成されている。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 経皮投与型薬物用貼付剤において、支持体の片面表面上に塗布されている感圧性粘着層としての粘着剤と、単層あるいは多層の積層物の形での粘着層と、この粘着層の上に形成されている離型フィルムと、及び、上記粘着剤が脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン誘導体、グリセリン脂肪酸エーテル、プロピレングリコール脂肪酸エステル及びピロリドン誘導体からなる群から選択された1種以上の経皮浸透促進剤0.1～40重量%と、シリコーン重合体、天然若しくは合成ゴム類及びアクリル系樹脂からなる群から選ばれた1種以上の粘着樹脂と、粘着層中の含水率が変化するに伴ってそれ自体の溶解度が変化する薬物若しくは前駆薬物0.1～50%とで構成されており、さらに粘着性賦与剤、可塑剤、充填剤、皮膚刺激緩和剤及び酸化防止剤からなる群より選択された1種以上の添加物を含有することを特徴とする経皮投与型薬物用貼付剤。

【請求項2】 アクリル系樹脂が炭素数4～18のアルキル基を有する（メタ）アクリル酸アルキルエステルの重合体又は炭素数4～18のアルキル基を有する（メタ）アクリル酸アルキルエステルとビニルアセテートのような他の官能性モノマーとの共重合体であることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物用貼付剤。

【請求項3】 （メタ）アクリル酸アルキルエステル重合体が50重量%以上含有されることを特徴とする請求項2記載の経皮投与型薬物用貼付剤。

【請求項4】 合成ゴム系樹脂が、スチレンーブタジエンーすチレン、スチレンーイソプレンーすチレン、スチレンーエチレン／プロピレンーすチレン、スチレンーエチレン／ブチレンーすチレンブロック共重合体を主な基材とし、粘着補助剤、粘着賦与剤、無機充填剤、軟化剤及び、抗酸化剤からなる群から選ばれた1種以上の添加剤を含有することを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物用貼付剤。

【請求項5】 粘着剤の含水率が、共重合反応におけるモノマー中の親水性基を有するモノマーの配合率を調節することにより制御されていることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物用貼付剤。

【請求項6】 粘着剤が、高吸水性高分子、吸水性無機物又は多価アルコールからなる群から選択された1種以上の化合物0.01～40重量%の割合で含有することを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の経皮投与型薬物用貼付剤。

【請求項7】 粘着性賦与剤が、ロジン系樹脂、ポリテレペン系樹脂、石油系樹脂又はオレフィン系樹脂であることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物用貼付剤。

【請求項8】 皮膚刺激緩和剤が、ピサボロール、カモミレオイル、アラントイン、グリセリン及びパンテオールからなる群から選択された1種以上の化合物からな

り、かつ0.01～10重量%の割合で存在することを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物用貼付剤。

【請求項9】 薬物が、解熱鎮痛剤、ステロイド系抗炎症剤、血管拡張剤、高血圧及び不整脈治療剤、血圧降下剤、鎮咳去痰剤、抗腫瘍剤、局所麻酔剤、ホルモン剤、抗喘息及び抗鼻アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗凝血剤、鎮痙剤、脳循環又は代謝改善剤、抗憂うつ剤、抗不安剤、血糖降下剤、抗潰瘍剤、及び、これらの前駆薬物からなる群から選ばれたものであることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物用貼付剤。

【請求項10】 非ステロイド系消炎鎮痛剤が、薬物として1～40重量%の割合で含有されていることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物用貼付剤。

【請求項11】 非ステロイド系消炎鎮痛剤が、ケトプロフェン、ジクロベナクナトリウム、インドメタシン、フルオロビプロフェン、又はピロキシカムであることを特徴とする請求項10記載の経皮投与型薬物用貼付剤。

【請求項12】 脂肪酸エステルが、メチルラウレート又はイソプロピルミリステートであることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物用貼付剤。

【請求項13】 ポリオキシエチレン誘導体が、オレイル又はラウリル基にリンクした2～20モルのポリオキシエチレン基を含むポリオキシエチレンエーテルあるいはポリオキシエチレンエステルであることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物用貼付剤。

【請求項14】 グリセリン脂肪酸エーテルは脂肪酸が、ラウリル酸又はオレイン酸であることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物用貼付剤。

【請求項15】 プロピレングリコール脂肪酸エステルの脂肪酸が、ラウリル酸又はオレイン酸であることを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物用貼付剤。

【請求項16】 粘着剤が、粘着特性を改善するための有機高分子及び無機物質として、セルロース、ポリエチレン、ナイロン6、ナイロン12、ポリエチレンテレフタレート、亜鉛華、酸化カルシウム、シリカ、カオリン、タルク及びチタニウムジオキシドからなる群から選ばれた1種以上を0.1～30重量%の割合で含有することを特徴とする請求項1記載の経皮投与型薬物用貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、皮膚又は粘膜を通じて一定量の薬物（生理的活性物質）を連続的に伝達する徐放的貼付剤に関するものである。特に、本発明は、皮膚に適用の際、皮膚と接触している粘着層中に薬物を最大に溶解させ、必要量の薬物を経皮的に伝達し、薬物の経皮浸透を促進する薬物用貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 全身あるいは局部より薬効を得るために、経皮投与製剤である貼付剤を利用して薬物（生理的

活性物質)を皮膚を通じて吸収させることが行われている。このような経皮投与法は従来の経口投与法に比べて多くの利点を有している。例えば薬物の経口投与の方法においては、腸より吸収された薬物はそれが望ましい位置において薬効を呈する前に先ず肝臓において代謝を受け、その多くの量が分解されてしまう。しかしながら、経皮投与法においては、吸収された薬物は、体内循環の際に最初に肝臓を通過することがないので、肝臓において代謝によりその薬効が重大なほどに減少することはない。特に非ステロイド系抗炎症剤の場合、経口投与の際に胃腸障害を起こし易いが、これを経皮投与することにより胃腸障害の発生を減らすことができるという利点がある。

【0003】このような利点を考えて、最近においては、薬物を皮膚を通して伝達し、経口投与の際に表れる初回通過効果(first-pass effect)や胃腸障害を克服し、より優れた効果性と安定性を増加させる経皮的薬物伝達系(Transdermal drug delivery system)に関する研究が増加され、ニトログリセリンやスコポラミン当の市販品が製造された。このような伝達系は、持続的であり、一定の形態の薬物放出特性を有する固有の利点を提供し、経口投与の際に生じる迅速な代謝の問題点を解消する。更に、多くの量を経口投与する時と同一の治療学的効果を有しながら、患者に対しては患者の意思指示順応度(Compliance)が向上し、患者の疾病治療に対する便宜性が大いに増加されるようになる。

【0004】しかしながら、このような経皮的薬物伝達系の欠点は種々の薬剤に適用することが難しいという点である。なぜなら、身体の表面をなす皮膚は、外部の病原体あるいは毒性物質の体内流入を抑制する障壁として作用し、薬物の透過性が制限的にならざるを得ない。それで、より多くの薬物に対する経皮伝達の有用性を拡大し、生体の皮膚及び膜による障壁を除去するための多くの努力が試みられてきた。

【0005】皮膚に対してできる限り少ない面積を有するシステムを利用しようとする多くの研究は、前述の障壁層に/及び障壁層を通じての薬物の拡散を促進させることに集中していた。特に、皮膚障壁そのものに対する経皮浸透力を増加することに努力が傾けられてきた。これまで報告された研究によると、上述した努力の結果として多少の成果が上げられてはいるが、頻繁にあるいは大量に使用する場合、使用部位の組織に対する損傷及び刺激等が生じ、より望ましくない場合は全身性副作用が誘発されることがある。非ステロイド系消炎鎮痛剤が消炎性と鎮痛剤が優れているのは公知の事実である。

【0006】しかしながら、一般的にすべての非ステロイド系消炎鎮痛剤は胃腸障害を包む各種の副作用を生じる。従って、非ステロイド系消炎鎮痛剤を種々の投与経路により投与するための多くの試みが続けられてきたし、また、薬物の吸収性を高めるための経皮浸透促進剤

を含む貼付剤も数多く確立されてきた。浸透促進剤としては、一般的に、サリチル酸、尿素、ジメチルスルホキシド、プロピレングリコール、グリセリン、アゾン(azon)等多数の化合物が利用されている。しかしながら、多くの場合においては、薬物の経皮吸収性を上で必要とする量のレベルにまで引き上げることはできない。

【0007】経皮的薬物伝達用促進剤として作用するものとして報告された物質としては、ジメチルスルホキシド(米国特許第3,551,554号)、エタノール(米国特許第4,615,699号、第4,698,062号及び第4,262,539号)、シクロ尿素(米国特許第4,667,131号)及び置換されたアザシクロアルカン-2-オン(米国特許第3,989,816号、第4,316,893号及び第4,405,616号)が挙げられる。

【0008】米国特許第4,557,934号及び同第4,537,776号にはエタノール、特定のグリコール、ピロリドン、1-(2-ヒドロキシエチル)-アザシクロペンタン-2-オン及び1~35%の1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン(アゾン)を含有する非ステロイド系消炎鎮痛化合物、抗ウイルス系及びその他の薬物の局所用組成物が記載されている。

【0009】また、脂肪酸の1種であるオレイン酸を有用な浸透促進剤として使用する方法が開発されている[参照:Cooper, E. R., J. Pharm. Sci. Vol.73, No. 8, 1153-1156 (1984)]。クーパー(Cooper)はプロピレングリコールという溶媒の存在下においてオレイン酸を種々の濃度で利用し活性成分であるサルチル酸の経皮浸透を促進させる方法を開示しており、また、オレイン酸と他の多価アルコールと共に併用する方法を開示している。クーパーは、彼の方法が非極性分子の経皮的浸透を促進するのに役立っており、脂肪酸の鎖長に依存して異なった効果がみられることを指摘している。更にクーパーは、界面活性剤によって極性分子の経皮的浸透力が促進され、相当効果があることを指摘している。しかしながら、このような界面活性剤は、一般的に、非極性分子の経皮的浸透を促進させないと報告されている。それ故、クーパーの方法は、製剤中に少量の脂肪酸、多価アルコール、又はアルコールを添加することにより非極性分子の経皮的浸透が促進されることを教えている。

【0010】一方、パーテル(Patel)らのJ. Soc. Cosmetic Chem. 第36号、第303~311頁(1985年)には、従来の経皮伝達系の調剤において溶媒として広く用いられている多価アルコールの1種であるプロピレングリコールが、その濃度が10%を越える場合、皮膚の過敏や感作を引き起こすということが記載されている。即ち、経皮浸透促進剤として活用できる物質は第一に皮膚に対する副作用がないか若しくは少なくなければならぬし、経皮投与システムに適合する物質でなければならない。

【0011】更に、貼付剤の使用に関する米国特許第4,490,206号には、粘着層内に均一に分散された生理的活性成分からなる異なる形態の経皮投与システムの使用が開示されている。このようなシステムによれば、生理的活性成分は皮膚に付着する感圧性粘着層内に分散される。それから、薬物が粘着層より皮膚を通じて拡散し、患者の所望の部位に伝達される。経皮投与システムの他の多くの形態も公知であり、これらは、すべて異なる形態の全ては、生理的活性成分が経皮的に投与される系に応じてそれ自体のメリットとデメリットとを有している。

【0012】米国特許第4,738,670号には、消炎鎮痛剤をポリイソブチレン粘着層に混入し、トリグリセライド等の担体(Carrier)を混入した医療用プラスターが開示されている。しかしながら、この米国特許の方法は主としてプラスターの支持体について論じているものであり、用いられた担体が経皮浸透促進剤としての役割を有しているかどうかという点については述べていない。

【0013】なお、薬物の吸収性を調節することによって、短時間で大量の薬物を吸収することにより生じる副作用を減少させることは可能である。また、薬物の投与回数を減らすことにより、長時間に亘って一定の血中濃度を維持することも可能である。しかしながら、貼付剤を利用して薬物を投与しても、該当する薬物が皮膚を透過し難くて、薬物の生体利用率が低下する場合が多い。この問題を解決するために、必要量の薬物の経皮吸収を確実にするレベルにまで貼付剤中における薬物の絶対量を高める試みがなされている。例えば特開昭60-185,713号、米国特許第4,031,894号等においては、貼付剤、軟膏剤、クリーム剤等の基剤中に薬物をその飽和濃度を越えるレベルで溶解させ、また、この薬物を再結晶微粒子状態で分散させた経皮吸収製剤が開示されている。このタイプの貼付剤が皮膚表面に適用されると、基剤中に溶解した薬物は、経皮的に吸収され、それから基剤中に微粒子状に存在する薬物が次第に溶解し、この溶解した薬物が補充される。このために、当該薬物の飽和溶解度以下のレベルで相当する薬物を含む従来の製剤に比べて、皮膚を通してより多くの量の薬物を投与することが可能であると思われる。しかしながら、実際には細かい粒子状で存在する薬物は基剤中に再溶解し難く、薬物が皮膚を通過して吸収される割合もあまり高くない。

【0014】さらに他の方法として、汗を密封することにより薬物の経皮吸収を促進させる方法も試みられている。例えば、特公昭60-51,478号、特開昭62-153,215号等においては、貼付剤の上層のフィルムとして実質的に水不透過性のフィルムを選ぶことにより、活性成分の経皮的吸収を促進させる方法が開示されている。しかしながら、このような方法は、汗と分泌

物による刺激が現れ、汗によって皮膚から貼付剤が剥がれる等の欠点がある。また、このような欠点を解決するために、特公昭53-33,984号、特開昭56-20,514号及び特開昭56-51,412号は、不織布が吸収性ウレタンのような透湿性の優れた支持体を利用することを提案している。しかしながら、このような試みも窮極的には皮膚を通して必要量の薬物を投与することはできない。

【0015】皮膚刺激を減少させ、付着感を向上させるために、ゼラチン、ポリビニルアルコール、デキストリン、アラビアガム、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ソーダ、ポリアクリル酸ソーダ、等のような水溶性基剤を利用する方法も提案されている。例えば、特開昭58-167,510号や特開昭64-16,718号は、不織布に薬物及び浸透促進剤を含有する水溶性基剤を塗布して製剤化したものを開示している。しかしながら、このような製剤は、皮膚付着力が非常に低く、単独ではこの貼付剤を皮膚に適用することができず、密着布と一緒に用いなければならないほか、皮膚を通して薬物を投与する効果が充分でない。

【0016】

【発明が解決しようとする課題】本発明の主な目的は、経皮投与に有用で適切な機能を発揮する経皮投与システムを提供するものである。本発明の主な目的は、以下の本発明の詳細な目的を達成することで成し遂げられる。本発明の目的は、第1に、経皮システムに適した感圧性粘着剤を用い、有用なる経皮浸透促進剤と皮膚刺激抑制剤とを含有せしめることにより、(a)消炎鎮痛剤及びその他の薬物を効果的に投与することができるテープの形態であり、(b)皮膚に対する刺激が非常に少なく、(c)生理的活性成分の優れた皮膚への放出及び転移の性能の故に、関節炎等の病気に対して迅速に薬効を示し、(d)薬効が皮膚への最小の付着面積において優れた薬効が得られることから、皮膚への付着に起因する不快感を低減させることができる、経皮投与型薬物用貼付剤を提供することにある。

【0017】第2に、皮膚を通して効果的に薬物を吸収させるために、接着基剤内における薬物の溶解度を高め、粘着特性及び皮膚刺激を減らす方法の一つとして、薬物の溶解度パラメーターと類似なアクリル系粘着剤及びゴム系粘着剤を選んで基剤よりの薬物の濃度を最大にした貼付剤を提供することにある。第3に、多層のラミネーション法を利用して粘着基剤中の含水率を制御して、より効果的な方法により薬物を望ましい濃度にして皮膚あるいは粘膜を通じて伝達する徐放化貼付剤を提供することにある。

【0018】

【課題を解決するための手段】以下、本発明の技術的構成を詳細に説明すると次の通りである。貼布による薬物

の経皮吸収は、基剤中と生体部との間における薬物の濃度差に起因して行われており、実際には、薬物は、次のような段階をふんで角質層を透過して吸収されている。

(1) 基剤中での拡散、(2) 基剤より角質表面への分解、(3) 角質層中での拡散、(4) 角質層より下部表皮組織への分解、(5) 生きている表皮、真皮層での拡散、及び、(6) 真皮中での血管への移行。

【0019】このように薬物の経皮吸収課程は、拡散課程と分解課程に分けて考察されているが、実際には組織との結合及び代謝反応が拡散と同時に進行する。そして、この拡散現象は、薬物の濃度勾配と移動速度との関係を表すFickの第1法則、及び、ある位置においての薬物濃度の時間変化に対して述べたFickの第2法則により説明され、また、計算される。

$J/A = -D \cdot C/X$ ……Fickの第1法則

$C/t = D^2 \cdot C/X^2$ ……Fickの第2法則

(ここで、A：面積、C：薬物の濃度、D：拡散係数、J：投与速度、t：時間、X：位置である。)

【0020】薬物の皮膚透過性は、多くの場合に、正常状態において透過速度により決定される。なお、正常状態においての薬物の透過速度 $J = ACvKDL$ (ここで、Cv：基剤中薬物の濃度、K：皮膚/基剤間の薬物分配係数、L：有効皮膚厚である) であり、透過係数(Kp)は式 $Kp = KD/L$ (但し、K、D、Lは前記と同じ) で表される。上記において示されたように、多くの量の薬物を皮膚に透過させるためには、基剤中の薬物の濃度を高めることが有利であるが、現在用いられている方法には限界がある。

【0021】本発明においては、粘着基剤中での溶解度を高め、同時に粘着特性及び皮膚刺激を減らす方法の一つとして、先ず薬物の溶解度パラメーターと類似する粘着剤を選定し製造して、基剤中における薬物の濃度を最大にする。このような目的に最も適当な粘着剤としては、アクリル系粘着剤が挙げられる。アクリル系粘着剤の場合、重合するモノマーの配合比を調節することが容易なので、粘着基剤中の含水能や薬物との溶解度を調節できるという利点がある。しかしながら、このような貼付剤を皮膚に適用すると、皮膚における水分の発散により、粘着基剤において最初に調節した時よりも多くの水分が存在することになり、粘着基剤中での溶解度パラメーターが変化して薬物の飽和溶解度が変化し、実際の溶解度とは相当な差を示すようになり、同時に粘着剤の皮膚への薬物伝達量及び粘着特性においても相当の低下がみられる。

【0022】このような問題を解決するために、本発明においては、多層のラミネーション法を採用した。図1及び図2において、支持体(1)としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート等の多層フィルムあるいはラミネートフィルム、若しくは不織布、綿布が用いられ、必要に応じて不織布又は綿布は

水分透過力を有しないプラスチックフィルムと積層して用いられる。粘着剤としては、図1における粘着基剤(2)の又は図2における粘着基剤(3、4)の粘着層を構成でき、また、第2図の粘着基剤(3)及び粘着基剤(4)の多層を形成できるラミネート粘着剤が用いられる。図2の粘着基剤(3)は、下層より含水率の高い粘着剤組成物を積層し、必要に応じて薬物を飽和量以上に配合し、皮膚浸透促進等の添加物を共に配合する。そして、図2の粘着基剤(4)は上層より含水率が低く、薬物に対する溶解度が大きい粘着剤を用い、上層である粘着基剤(3)と同じく薬物は飽和量以上に配合して皮膚浸透剤及びその他の添加剤と共に配合される。なお、複数の粘着基剤(2)を粘着基剤(3)と粘着基剤(4)の積層と同じく、多層に適切に積層することによって皮膚あるいは粘膜を通じ、一定量の薬物を連続的に適宜経皮吸収させることができるものであり、この際、粘着基剤(2)は図2の粘着基剤(3、4)と同じ機能を遂行し得るように多層的に形成し得るものである。

【0023】図1及び図2の離型フィルム(5)は、離型紙及びシリコーンあるいはフルオロ系離型剤が配合された離型フィルムにより形成されている。これについて詳述すれば、先ず、皮膚により多くの量の薬物を投与しようとする場合、皮膚よりの発散によって薬物の溶解度及び粘着特性の低下を防止するために、皮膚と接着している最下層には含水能の低い粘着基剤を導入して上部になるほど含水能の大きい粘着剤を導入する。従って、皮膚に貼布剤が適用された際に、皮膚表面より水分が発散するにつれて、この水分は粘着層を通じて上部層に伝達されるようになり、下部の皮膚と接触する接着層には一定量(少量)の水分のみが存在することになるので、全体の薬物の飽和濃度と粘着層の物性はそのままの状態に維持されるようになり、汗あるいは分泌物の蓄積による皮膚副作用も低減させることができる。これによって、皮膚を通しての薬物の投与が効果的に達成されるものである。もし、支持体が不織布、綿布あるいはその他の通気性プラスチックフィルムである場合、これをラミネートするか、又はそのまま用いて透湿性を調節することにより、その効率を極大化することができる。特に、このような製剤は多量の薬物を調節するための製剤より好ましい結果を得ることができる。

【0024】これとは異なり、適用した直後に皮膚を通して多量の薬物を投与することによりバースト効果(burst effect)を得たい場合には、粘着層として望ましい限度の含水能を有する粘着基剤を選び、そこに薬物を飽和させる。このような調剤を皮膚に適用すると、薬物の濃度が高いので適用直後には皮膚を通して多量の薬物が投与される。しかしながら、粘着層が皮膚の水分を吸収するにつれて、薬物の溶解度が徐々に減少し、これによって皮膚からの薬物の伝達は減少することになる。その後、水分の吸収が正常状態に到達すると、一定量の薬物

のみが皮膚を通して適切に伝達されるようになり、薬物の放出が制御される。この際に、粘着基剤の積層数は通常は1~10であり、好ましくは1~5である。更に、各層の厚さは通常は5~150 μ m、好適には10~100 μ mである。また、全体の粘着基剤の厚さは通常は30~200 μ m、好適には50~500 μ mである。

【0025】粘着基剤としては、シリコーン重合体、天然又は合成ゴム類、アクリル系樹脂等の粘着性樹脂が用いられ、また、粘着賦与剤としては、ロジン系樹脂、ポリテレペン樹脂、石油系樹脂、テレペンフェノール樹脂等が用いられ、そして、可塑剤、充填剤、酸化防止剤等が任意的に添加される。特にアクリル系樹脂としては、炭素数4~18のアルキル基を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルの重合体及び/又は炭素数4~18のアルキル基を有する(メタ)アクリル酸アルキルエステルとビニルアセテートのような異なる官能性モノマーとの共重合体である粘着性樹脂が用いられる。上記(メタ)アクリル酸共重合体としては、例えば、ブチルアクリレート、イソブチルアクリレート、ヘキシルアクリレート、オクチルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、オクチルアクリレート、デシルアクリレート、イソデシルアクリレート、ラウリルアクリレート、ステアリルアクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、イソブチルメタクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、イソオクチルメタクリレート、デシルメタクリレート等があり、そして、上記官能性モノマーとしては、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマー等が挙げられる。ここで水酸基を有するモノマーとしては2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート等のヒドロキシアルキル(メタ)アクリレートがあり、また、カルボキシル基を有するモノマーとしては、アクリル酸、メタクリル酸等の α - β 不飽和カルボキシル酸や、マレイン酸ブチル等のマレイン酸モノアルキルエステルや、マレイン酸、フマリン酸、クロトン酸等があり、無水マレイン酸もマレイン酸と同じ形の(共)重合体を形成する。また、アミド基を有するモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミド等のアルキル(メタ)アクリルアミドや、ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミド等のアルキルエチルメチロール(メタ)アクリルアミドや、ダイアセトンアクリルアミド、ビニルピロリドン、ジメチルアミノアクリレート等がある。

【0026】上記以外の共重合体モノマーとして、例えば、酢酸ビニル、スチレン、 α -メチルスチレン、塩化ビニル、アクリロニトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエン等があり、これらとの共重合体もよい特性を呈する。粘着剤中には(メタ)アクリル酸アルキルエステ

ルが(共)重合成分として50重量%以上含有されていることが好ましい。

【0027】含水能を減少あるいは増大させるための方法としては、アクリル樹脂の場合には、親水性の大なるモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー及びアミノ基を有するモノマー等を共重合させることにより含水能を調節でき、また、ゴム及びシリコーン系樹脂の場合には、粘着賦与剤及び添加剤を配合することにより含水能を調節できる。更に、異なる方法としては高吸水性樹脂、多価アルコール類及び吸水性無機物を利用して吸水能を調節し得る。高吸水性高分子の例としては、ムコ多糖類としてヒアルロン酸コントロイチンスルフェイト、サマチンスルフェイト等があり、キチン(chitin)、キチン誘導体、デンプン、カルボキシセルロースのような分子中に多数の親水基を有する高吸水性高分子とポリアクリル酸系、ポリオキシエチレン系、ポリビニルアルコール系、ポリアクリロニトリル系の単独又は共重合体の半合成及び合成高吸水性樹脂が挙げられる。吸水性無機物としては、吸水性シリカ、ゼオライト、吸水性セラミク等があり、また、多価アルコールとしては、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、等が利用できる。この際に、高吸水性高分子、吸水性無機物及び多価アルコールのような吸水性物質は、粘着基剤中に0.1~40重量%、好適には1~20重量%の範囲で含有させることができる。

【0028】ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、スチレン-ブタジエン-スチレン共重合体、スチレン-イソブレン-スチレン共重合体、スチレン-エチレン/プロピレン-スチレン共重合体、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレン共重合体、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソブレン共重合体、スチレン-イソブレン-ブチレンブロック共重合体等が利用でき、また、シリコーン樹脂系粘着剤としては、ポリオルガノシロキサン等のシリコンゴムが利用される。

【0029】上記粘着剤の中には、必要に応じて各種の配合剤、例えばロジン系樹脂、ポリテルペン系樹脂、クマロン-インデン系樹脂、石油系樹脂、テルペンフェノール系樹脂等の粘着性賦与剤や、液状ポリブテン樹脂、石油系樹脂、テルペンフェノール系樹脂等の粘着性補助剤や、液状ポリブテン、鉱油、ラノリン、液状ポリイソブレン、液状ポリアクリレート、等の可塑剤や、充填剤、酸化防止剤が添加される。

【0030】本発明は一定の感圧性粘着層に生理的活性成分が分散されるか、若しくは溶解されている経皮投与システム形態の薬学的製剤を提供する。感圧性粘着層は、一定の経皮浸透促進剤が含有されていることにより特徴づけられ、そして、この経皮浸透促進剤が感圧性粘着層の本来の粘着力を減じることがないことにより特徴

づけられている。より改善された粘着特性を得るために、更に他の添加物を配合することもできる。

【0031】薬物の皮膚吸収力を増進させるために、経皮浸透促進剤として用いる物質としては、ドデシルスルホキシド、モノ又はジメチルアセテート、N-ヒドロキシエチルラクチド、高級脂肪酸エステル、サリチル酸、ソルビトール、尿素、グリセリン、スクアレン、スクアラン、アセチル化ラノリン、セチル라우レート、オリーブ油、ヒマシ油、ラウリル酸、オレイン酸、ラウリルアルコール、オレイルアルコール、エトキシステアリアルアルコール、流動パラフィン、ワセリン、カンファ、グリセリン脂肪酸エステル、脂肪酸モノ（又はジ）エタノールアミド、エチレングリコールモノエチレンエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエステル、ポリオキシプロピレンアルキルエーテル、プロピレングリコールモノ（ジ）アルキルエステル、プロピレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ピロリドン誘導体等がある。

【0032】すなわち、本発明者らは、ポリオキシエチレン誘導体やピロリドン誘導体等の経皮浸透促進剤を使用することによって、薬物の経皮浸透率を著しく増加させることができることを明らかにした。また、浸透促進剤を用いることによって経皮浸透効率を高めることは、ケトプロフェンのような非ステロイド系消炎鎮痛剤に関して特に効果を発揮することを明らかにした。本発明の1つの側面は、担体全量を基準にして1〜39重量%の割合で経皮浸透促進剤として脂肪酸エステル（例えば、メチルラウレート、イソプロピルミリステート）、ポリオキシエチレン誘導体、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸誘導体、ピロリドン誘導体等からなる群から選ばれた1種以上の化合物を含む担体及び生理的活性成分を含有する経皮投与薬剤組成物が提供されることである。

【0033】経皮浸透促進剤として有用な化合物になるためには、種々の要求条件を備えなければならないが、その中で重要な要求項目は次の通りである。第1に、皮膚に用いるに際して一切の刺激や感作を生じない、皮膚学的に許容される化合物でなければならない。第2に、このような化合物は経皮投与システム内の担体や活性成分とよく混和されなければならない。もし、混和しなければ、相分離が起こるかあるいは活性成分の生理的活性を破壊又は阻止する反応が生じる。第3に、この化合物は、そのもの自体として薬理的活性がないか又は予測可能でなければならない。また、生理的活性成分である薬物の経皮浸透を促進する上で相当な影響を及ぼすものでなければならない。そして、好ましくは米国FDA（Food and Drug Administration）により承認されているものである。

【0034】本発明者らは、上記の目的に見合う経皮浸

透促進剤として1つ以上の有用な化合物を見出すために多数の化合物を調べた。このような化合物中の代表的なものはプロピレングリコールモノラウレートである。本発明者らにより調査された他の化合物はポリオキシエチレンラウリルエーテルである。本発明者らは、更に皮膚一次刺激緩和剤として、ビスボロール（bisabolol）、カモミレオイル、アラントイン、ジパンテノール中で α -ビスボロールが最も有用な物質であることを見出した。

【0035】本発明による薬物貼付剤組成物において用いられる生理活性成分の安定かつ有効な量は、経皮投与方式により有効化合物の治療的に有用な血中濃度及び（又は）局所濃度を提供する量を意味する。これらの浸透促進剤の配合量は0.1〜40重量%、好適には1〜20重量%である。更に、薬物浸透促進剤及び他の添加物の酸化防止剤としてトコフェロール、トコフェロールアセテート、BHA、BHT等を使用することができ、そして、防腐剤としては、エチルパラベン、メチルパラベン、プチルパラベン等の使用が可能である。

【0036】このようなテープ剤やパッチ剤の基剤（粘着剤）は、その粘着剤が常温下で皮膚表面に長時間付着されて粘着力を維持し得るものであれば特に限定されない。例えば、ゴム系やシリコーン樹脂等の粘着剤が用いられ、通常はアクリル系及びゴム系樹脂が用いられる。

【0037】この際、基剤中に配合される薬物は、経皮投与において皮膚を透過し、基剤中の含水率の変化に伴い、溶解度が変化するものであればいずれも可能であり、特に限られるものではない。非ステロイド系薬物としては、サリチル酸メチル、サリチル酸、イブプロフェン、ケトプロフェン、フロロビプロフェン、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、フロフェナム酸、ナフロキセン、メフェナム酸、フェノプロフェン、フェンクロフェナク、ピロキシカム、及びこれらの前駆薬物中より選ばれた薬物学的に有効な化合物がその安全かつ有効な量の範囲内で用いられる。

【0038】その他の薬物としては、解熱消炎鎮痛剤、ステロイド系抗炎症剤、血管拡張剤、高血圧及び不整脈治療剤、血圧降下剤、鎮咳去痰剤、抗腫瘍剤、ホルモン剤、抗喘息及び抗鼻アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗凝血剤、脳循環又は代謝改善剤、抗憂うつ剤、抗不安剤、血糖降下剤、抗リウマチ及び抗関節炎剤等が挙げられる。

【0039】テープ剤、パッチ剤の支持体としては、一般的に貼布に利用される支持体が利用される。このような支持体素材としては、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、可塑化酢酸ビニル塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン酢酸ビニル共重合体、可塑化ポリビニル塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウ

ム等がある。このようなものは、例えば単層のシート（フィルム）又は2重以上の積層体（ラミネート）として用いられる。アルミニウム以外の素材としては綿布又は不織布の利用がよい。

【0040】更に、テープあるいはパッチに薬物及び浸透促進剤等を適用した際にしばしば生じる粘着特性の低下や皮膚刺激を軽減するために、皮膚刺激緩和剤や無機・有機充填剤を添加することができ、この際に、皮膚刺激緩和剤としてはピサボロール、カモミレオイル、アラントイン、グリセロール、ジパンテノール等を0.01

10

～10重量%、好適には0.1～5重量%の範囲で存在させてもよい。また、粘着特性改善のための有機物及び無機物としては、セルロース、ポリエチレン、ナイロン6、ナイロン12、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート等の有機高分子微粒子や、亜鉛華、酸化カルシウム、シリカ、カオリン、タルク、チタニウム等の無機物を0.1～30重量%、好適には0.5～10重量%の範囲で含有せしめることができる。

*

ケトプロフェン	10
プロピレングリコールモノラウレート	10
トコフェロールアセテート	1
亜鉛華	5
アクリル樹脂A ¹⁾	74
全体	100

（注1）アクリル樹脂A：ブチルアクリレートとオクチルアクリレート及びビニルアセテートの共重合体樹脂の流体（固体分：48.0%）

このようにして得られた混合物をシリコンにより処理したPET剥離ライナーに被覆させ、常温で20分以上放置した後、90℃にて10分以上乾燥し、乾燥時の厚さ※30

インドメタシン	10
グリセロールモノオレエート	10
トコフェロールアセテート	1
亜鉛華	5
アクリル樹脂B ²⁾	75
全体	100

（注2）アクリル樹脂B：ビニルアセテート-レジマ-ルチポリマーの流体（固体分：31.0%）

このようにして得られた混合物をシリコンで処理した離型紙に被覆させ、乾燥した後、生成物質を伸縮性のある不織布に合紙させ、テープ形態の最終貼付剤を製造し★

★た。

ジクロフェナクナトリウム	10
ポリオキシエチレンラウリルエーテル (E. O. = 3) ³⁾	10
トコフェロールアセテート	1
ピサボロール	2
亜鉛華	5
アクリル樹脂A	72
全体	100

（注3）E. O. = 3：ポリオキシエチレンラウリルエ

50 ーテル中のエチレンオキシサイドのモル数が3であること

*【0041】粘着剤中に含有された生理的活性成分の濃度は、生理的活性成分の重量と粘着剤との和が1～40重量%、好ましくは5～35重量%、更に好ましくは7～30重量%である。

【0042】本発明によれば、上記の記載から明らかなように、粘着層中の生理的活性成分の飽和濃度は粘着剤の組成によって左右されるが、生理的活性成分を種々の組成物よりなる各々の粘着層中でほぼ飽和濃度のレベルで含有せしめることが望ましい。

【0043】

【実施例】以下、実施例、試験例及び比較例に基づいて、本発明を具体的に説明する。しかしながら、これらの実施例は単に例示であり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0044】実施例1

以下の成分を以下に示す割合（重量%）で均一に混合し、貼付剤形態にて用いるための消炎・鎮痛経皮投与用製剤組成物を製造した。

※が80μmの生成した物質を伸縮性のある不織布に合紙させ、テープ形態の最終貼付剤を製造した。

【0045】実施例2

以下の各成分を以下の割合（重量%）で均一に混合し、貼付剤形態で用いるための消炎・鎮痛経皮投与用薬剤組成物を製造した。

★た。

【0046】実施例3

以下の各成分を以下の割合（重量%）で均一に混合し、貼付剤の形態にて使用するための消炎・鎮痛経皮投与用薬剤組成物を製造した。

を意味する。

このようにして得られた混合物をシリコンで処理したPET剥離ライナーに被覆させ、乾燥した後、生成した特質を伸縮性のある不織布に合紙させ、テープ形態の最終貼付剤を製造した。

【0047】実施例4

〔粘着剤1〕2-エチルヘキシルアクリレート97、4部、メタクリル酸2、5部、ポリエチレングリコールジメタアクリレート0、1部、過酸化ベンゾイル(BPO)1、0部及び酢酸エチル100部を還流冷却機、攪拌機を有する反応容器に仕込み、窒素雰囲気下にて60℃で徐々に攪拌しながら重合反応を行った。重合度を調節するために反応途中にエチルアセテート100部を徐々に加えて9時間反応させた。この時の重合率は99、9%であった。得られた重合体溶液に酢酸エチルの適量を加え、固形分の濃度を約40重量%に調節した。

【0048】〔粘着剤2〕2-エチルヘキシルアクリレート70部、アクリル酸10部、過酸化ベンゾイル(BPO)1、0部及びビニルアセテート20部を上記粘着剤1と同様の条件下で、エチルアセテートを加えて重合させた。この際の重合率は99、9%以上であった。また、アルミニウムアセテート(200rpm)を加えて自己硬化型にした。得られた重合体溶液に酢酸エチルの適量を加えて固形分の濃度を約40重量%に調節した。

【0049】〔粘着基剤(3)の製造〕上記の“粘着剤1”にケトプロフェンを固形分基準で20重量%となるように加え、そこに飽和溶解度を越える濃度で溶解させ、これをシリコン処理した離型紙に乾燥時の厚さが50μmとなるように被覆した。

【0050】〔粘着基剤(4)の製造〕上記の“粘着剤(2)”に20重量%の量の薬剤が添加され、そこに飽和溶解度を越える濃度で溶解させた。得られた混合物をシリコン処理した離型紙上に乾燥時の厚さが30μmとなるように被覆した。“粘着基剤(4)”が先ずポリエチレンフィルムに転写され、更に“粘着基剤(3)”がラミネートされ、2層の粘着基剤(3、4)からなる貼付剤が製造された。この際、乾燥は、常温で15分間放置して自然乾燥した後、90℃で10分間乾燥する条件で行われた。

【0051】実施例5

〔粘着基剤(4)の製造〕実施例4で得られた“粘着剤1”にケトプロフェンを固形分基準で20重量%となるように加え、そこに飽和溶解度を越える濃度で溶解し、これにヒアルロン酸粉末を5重量%の割合で均一に分散

ケトプロフェン	10
プロピレングリコールモノラウレート	5
トコフェロールアセテート	2
亜鉛華	10
ゴム系樹脂C1 ¹⁾	73

させた後、乾燥時の厚さが40μmになるように、シリコーン離型紙に塗布して乾燥させた。このようにして得られた“粘着基剤(4)”をポリエステルフィルム上に転写させ、これに上記実施例4の“粘着基剤(3)”をラミネートさせて2層の粘着基剤からなる貼付剤を製造した。

【0052】実施例6

〔粘着基剤(3)の製造〕上記実施例4で得られた“粘着剤1”にケトプロフェンを固形分基準で20重量%となるように加え、そこに飽和溶解度を越える濃度で溶解し、これに経皮浸透促進剤としてポリオキシエチレンラウリルエーテル(E.O.=3)10重量%を加えた後、酸化防止剤として酢酸トコフェロール0、5重量%を加えて溶解させた。次に、経皮浸透促進剤に起因する粘着特性低下を改善するために3重量%の割合でコロイダルシリカを配合した。このようにして製造した粘着基剤を乾燥時の厚さが60μmとなるように離型紙に塗布した後乾燥した。

【0053】〔粘着基剤(4)の製造〕上記実施例4で得られた“粘着剤2”にケトプロフェンを固形分基準で20重量%となるように加え、そこに飽和溶解度を越える濃度で溶解し、これに経皮浸透促進剤としてポリオキシエチレンラウリルエーテル(E.O.=3)10重量%を加えた後、酸化防止剤として酢酸トコフェロール0、5重量%を加えた。得られた溶液を乾燥時の厚さが40μmとなるように離型紙に塗布した。次に、上記“粘着基剤(3)”をポリエステルフィルムに転写させ、更にその上にここで得られた“粘着基剤(4)”をラミネートさせて2層の粘着基剤からなる貼付剤を製造した。

【0054】実施例7

実施例4で得られた“粘着剤2”にケトプロフェンを固形分基準で20重量%となるように加え、そこに飽和溶解度を越える濃度で溶解し、これに経皮吸収促進剤としてプロピレングリコールモノオレエート10重量%を加えた後、酸化防止剤としてトコフェロール0、5重量%加えて溶解させた。それから、含水能調節剤としてセルロース粉末(粒径5~1、5μm)3重量%を均一に分散させた後、これを厚さ70μmとなるように離型紙に塗布して乾燥した。

【0055】実施例8

下記の各成分を下記に示す割合(重量%)で均一に混合し、貼付剤の形態で用いるための消炎・鎮痛経皮投与用薬剤組成物を製造した。

17

18

全体

100

(注4) ゴム系樹脂C1の組成は次の通りである。

スチレン-ブタジエンスチレンブロック共重合体	100
テルペン樹脂	75
ポリブテン	20
流動パラフィン	20
BHA	2

このようにして得られた混合物を剥離紙に被覆させて乾燥した後、生成した物質を伸縮性のある不織布に合紙させ、テープ状の最終貼付剤を製造した。

*下記の各成分を下記に示す割合(重量%)で均一に混合し、貼付剤の形態で用いるための消炎・鎮痛経皮投与用薬剤組成物を製造した。

【0056】実施例9

*

ピロキシカム	10
グリセリンモノオレエート	5
トコフェロールアセテート	2
亜鉛華	10
ゴム系樹脂C1	73
全体	100

このようにして得られた混合物を剥離紙に被覆させ、乾燥した後、生成した物質を伸縮性のある不織布に合紙させ、テープ形態の最終貼付剤を製造した。

※下記の各成分を下記に示す割合(重量%)で均一に混合し、貼付剤の形態で用いるための消炎・鎮痛経皮投与用薬剤を製造した。

【0057】実施例10

※

ケトプロフェン	15
ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート	5
L-メントール	3
D-L-カンファ	2
トコフェロールアセテート	2
亜鉛華	10
ゴム系樹脂C2 ⁵⁾	73
全体	100

(注5) ゴム系樹脂C2の組成は次の通りである。

30

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	100
水素化ロジン	80
ポリブテン	20
ラノリン	20
BHA	2

このようにして得られた混合物を剥離紙に被覆させ、乾燥した後、生成した物質を伸縮性のある不織布に合紙させ、テープ形態の最終貼付剤を製造した。

【0058】上記実施例1、2及び、3で得られた貼付剤について、以下の通り、経皮浸透試験及び皮膚一次刺激試験を行った。結果を併せて示す。

【0059】経皮浸透試験

体重約350gの雄性ギニアピグの腹部の毛を電気バリカン(hair clipper)で刈り取った後、そのある部位を切り取り、冷凍庫(-20℃以下)で保管し、必要な時に溶かして用いた。フランツタイプの拡散セルの中間に角質層側が上向きになるように切り取った皮膚を設けた後、その底部分の空間に0.05M磷酸塩緩衝溶液(pH7.4)を入れ、拡散セルの温度を37℃に保った。リセプター溶液(緩衝溶液)を一定の速度(600rpm)

m)で攪拌しながら、実施例1で得られた貼付剤を皮膚に付着させた。一定の時間の経過後、リセプター部分の溶液を採取し、この採取した量だけの新しい緩衝溶液を補充した。採取した試量について、高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて、ケトプロフェンの濃度を測定した。

[高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)の分析条件]

カラム: C₁₈ μ bondapak [マサチューセッツ州 01757、ミルトン所在、ウォーターズクロマトグラフィー(Waters Chromatography)社製品]

移動相: 55:45 v/v

メタノール: 0.02M磷酸塩緩衝液(pH4.0)

流速: 1ml/分

検出器: 紫外線254nm波長

【0060】実施例1で製造した貼付剤を始めとして、*結果を表2に示す。
表1に示す種々の処方による各貼付剤について、上記と【0061】
同様に、ケトプロフェンの皮膚浸透試験を行った。*【表1】

表1：皮膚浸透促進試験に用いた貼付剤の種類

貼付 剤 番 号	ケ ト プ ロ フ ェ ン 含 量 (%)	浸 透 促 進 剤 ^{*1} (%)	浸 透 促 進 剤 ^{*2} (%)	浸 透 促 進 剤 ^{*3} (%)	亜鉛華 (%)	トコフェロ ールセテート (%)
1	10				5	1
2	20				5	1
3	25				5	1
4	30				5	1
5	40				5	1
6	10	10			5	1
7	10	20			5	1
8	30	10			5	1
9	10		10		5	1
10	10			10	5	1
11	20		5		5	1
12	20			5	5	1
13	10				10	2
14	10		5		10	2
15	15			5	10	2

- (注) 1. 上記全ての成分の含量の単位は重量%である。
2. 貼付剤番号1～12において、内容物の残りの成分は実施例1のアクリル樹脂(固体)であり、また、貼付剤番号13～15における残りの成分はゴム系樹脂(固体)である。
3. *1: プロピレングリコールモノラウレート
*2: ポリオキシエチレンラウリルエーテル(E.O.=3)
*3: グリセロールモノオレエート

【0062】

【表2】

表2: 表1の貼付剤からケトプロフェンの皮膚浸透率比較

貼付剤 番号	経皮浸透速度 ($\mu\text{m}/\text{cm}^2/\text{時間}$)	経過時間 (hrs.)	#1 経皮浸透 速度比率
1	15.5 (2.62)	2.19 (0.31)	1.00
2	20.7 (3.01)	1.96 (0.41)	1.34
3	24.5 (2.87)	1.93 (0.45)	1.58
4	31.7 (1.71)	1.47 (0.21)	2.05
5	34.6 (2.30)	1.38 (0.39)	2.23
6	26.8 (3.68)	1.95 (0.51)	1.73
7	35.7 (2.96)	2.01 (0.47)	2.30
8	45.8 (4.17)	1.58 (0.40)	2.92
9	34.2 (3.91)	1.94 (0.52)	2.21
10	36.2 (4.25)	2.09 (0.63)	2.34
11	33.2 (3.75)	1.68 (0.37)	2.14
12	35.2 (3.75)	1.96 (0.31)	2.26
13	20.5 (2.15)	2.53 (0.74)	1.32
14	34.4 (1.78)	1.57 (0.45)	2.22
15	35.1 (2.35)	1.64 (0.76)	2.26

- (注) 1. 括弧内の数字は標準偏差を意味する。
 2. 試験回数は全て4回以上である。
 3. #1: ケトプロフェンの含量が10%で、浸透促進剤を用いなかった場合を基準にした比率である。

【0063】〔結果〕ケトプロフェンの経皮浸透を増加させるためにケトプロフェンの粘着層中での含量を増加して飽和濃度以上に製造した時よりも、経皮浸透促進剤を用いて製造した場合の方が、ケトプロフェンの経皮浸透を増進させた。一般の技術で粘着層中に経皮浸透促進剤を含有させた場合、粘着特性が大幅に低下し、経皮浸透促進効果が半減するのに比べて、本発明の浸透促進剤は粘着特性の大きな変化なしに優れた浸透促進を発揮した。

【0064】皮膚一次刺激試験

実施例1の場合と同じ方法で製造した貼付剤を2.5cm²の大きさに切断し、剥離ライナーを剥がした後、健康な成人試験者の前胸部位腕に付着させた。付着後24時間経過してから貼付剤を剥ぎ取り、その後30分経過した後、次のような判定基準に従って一次刺激の程度を

観察した。

判定数字 刺激程度

- 0 刺激なし
 1 少しの刺激あり
 2 かなりの刺激あり (赤発)
 3 甚だしい刺激あり (赤発、浮腫)
 4 極く甚だしい刺激あり (赤発、浮腫)

観察された刺激の程度を基に、下記式により反応度を求めた。

$$40 \text{ 反応度 (\%)} = \left[\frac{(\text{反応者数} \times \text{判定数字}) \text{ の和 }}{(\text{試験者数} \times 4)} \right] \times 100$$

皮膚一次刺激試験に用いた貼付剤の処方表は表3の通りであり、試験結果は表4に示す通りであった。

【0065】

【表3】

表3. 一次刺激試験に用いた貼付剤の種類

貼付剤 番号	外プロフェ ン 含量 (%)	実施例10 アクリル樹脂 (%)	浸透促 進剤* ¹ (%)	浸透促 進剤* ² (%)	ビサロール 0 含量 (%)
1	10	90			
2	10	80	10		
3	10	80		10	
4	10	79.5	10		0.5
5	10	79	10		1
6	10	78	10		2
7	10	75	10		5
8	20	58	20		2
9	10	78		10	2
10	20	69		10	1

(注) 1. *1: プロピレングリコールモノラウレート
*2: ポリオキシエチレンラウリルエーテル
(E.O.=3)

2. 全ての含量の単位は重量%である。

* * [表4]

【0066】

表4: 皮膚一次刺激試験結果

貼付剤 番号	試験者 数	反応度 (%)	皮膚副作用頻度 (軽症を含む)
1	17	2.9	2/17
2	17	5.9	4/17
3	15	0.7	4/15
4	15	5.0	3/15
5	15	0.0	0/15
6	15	0.0	0/15
7	15	5.0	3/15
8	17	4.4	3/17
9	15	1.7	1/15
10	17	0.0	0/17

【0067】上記のデータから明らかなように、ビサロールを添加したあらゆる場合において、皮膚一次刺激の軽減効果は観察されなかったが、ビサロールは、1～2%の濃度では有効な皮膚刺激緩和剤として使用される。加えて、全般的な貼付剤の刺激の程度は10%以内

であり、これらの貼付剤は皮膚刺激に対して安全性を有することが判明した。

【0068】比較例1

実施例4で調製した粘着基剤(3)のみをその厚さが800μmとなるように離型紙に塗布し、これをポリエチレ

ンフィルムとラミネートして単層の貼付剤を製造した。

【0069】比較例2

実施例4で調製した“粘着剤1”にケトプロフェンを固形分基準で20重量%となるように加え、そこに飽和溶解度を越える濃度で溶解させ、これに経皮吸収促進剤としてプロピレングリコールモノオレエート10重量%を加えた後、酸化防止剤としてトコフェロール0.5重量%を加えて溶解させ、皮膚刺激緩和剤としてピサボロー*

*ル2重量%を加えて溶解させた。これを厚さ70 μ mとなるよう離型紙に塗布して乾燥させた。

【0070】実施例4、5、6、7と比較例1、2による経皮浸透試験

上記の経皮浸透試験と同一の方法で試験した。結果を表5に示す。

【0071】

【表5】

表5：ケトプロフェンの皮膚浸透率比較

貼付剤	皮膚透過速度 (μ g/cm ² /hr)	経過時間 (hrs.)	相対透過速度
実施例4	17.7 (3.79)	2.78 (0.74)	1.97
" 5	15.6 (2.28)	3.14 (1.45)	1.73
" 6	27.4 (2.11)	1.75 (1.23)	3.04
" 7	18.8 (3.18)	2.20 (0.79)	2.09
" 8	26.5 (2.15)	1.86 (0.71)	1.71
" 10	21.4 (1.78)	1.27 (0.85)	1.38
比較例1	9.0 (3.45)	3.05 (1.05)	1.00
" 2	22.4 (2.79)	1.67 (0.68)	2.49

(注) 括弧内の数字は標準偏差を意味する。

【0072】実施例4、5、6と比較例1、2による一 ※結果を表6に示す。

次刺激試験

【0073】

上記の皮膚一次刺激試験と同一の方法で試験を行った。※ 【表6】

表6：皮膚一次刺激試験結果

貼付剤	試験者数	反応度	皮膚副作用頻度 (かゆみを含む)
実施例4	13	5.8	2/13
" 5	13	5.8	3/13
" 6	13	3.8	2/13
" 7	13	0.0	0/13
" 8	13	0	0/13
" 10	13	3.8	2/13
比較例1	13	3.8	2/13
" 2	13	1.9	1/13

【0074】

【発明の効果】本発明の経皮投与型薬物用貼付剤は、皮膚に対する刺激が非常に少なく、生理的活性成分の優れた皮膚への放出及び転移の性能の故に関節炎等の病気に對して迅速に薬効を示し、また、薬効が皮膚への最小の

付着面積において優れた薬効が得られることから、皮膚への付着に起因する不快感を低減させることができる。また、この経皮投与型薬物用貼付剤によれば、接着基剤内における薬物の溶解度を高め、皮膚を通して効果的に薬物を吸収させることができ、更に、多層のラミネーシ

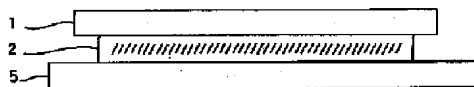
27

ヨン法を利用して粘着基剤中の含水率を制御することにより、薬物を望ましい濃度にして皮膚あるいは粘膜を通じて投与する徐放化貼付剤とすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、単層放出調節型経皮投与用パッチの断面説明図である。

【図1】

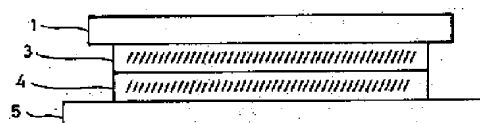


28

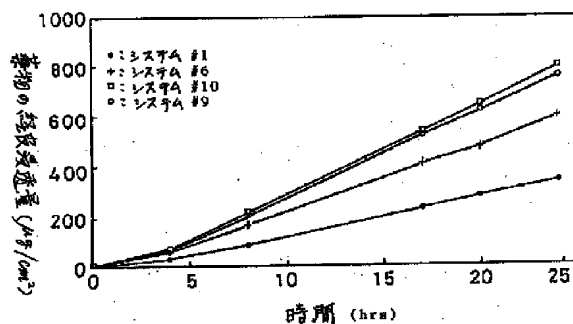
【図2】 図2は、本発明の多層経皮投与用パッチの断面説明図である。

【図3】 図3は、本発明の経皮投与用システムがギニアビグ (guinea pig) の皮膚に適用された際における、薬物の経皮浸透量の変化を時間に対して示したグラフ図である。

【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 安 鐘 源

大韓民国ソウル特別市東雀區新大方洞601

-22

(72)発明者 韓 相 勳

大韓民国京畿道長安市芭長洞570-36

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **06-205839**

(43)Date of publication of application : **26.07.1994**

(51)Int.Cl.

A61M 37/00

(21)Application number : **04-350215**

(71)Applicant : **PACIFIC CORP**

(22)Date of filing : **04.12.1992**

(72)Inventor : **KIM SEICHU**

RI YUEI

AN SHOGEN

KAN SOKUN

(54) **ADHESIVE AGENT FOR PERCUTANEOUS ADMISITERING MEDICINE**

(57)Abstract:

PURPOSE: To reduce irritation to the skin by preparing an adhesive piled up on a supportive body with a specific percutaneous permeation promoting agent, adhesive resin and medicine or precursor medicine with its solubility variable in proportion to the water content in the adhesive layer.

CONSTITUTION: The adhesive for percutaneously administering medicine is to use multilayer film, nonwoven cloth, woven cloth and the like as a supportive body 1, on which is laid a pressure sensitive adhesive 2 that is further covered with a release film 5. In this case, the pressure sensitive adhesive 2 is formed with more than one kind of a percutaneous permeation promoting agent 0.1-40 wt.% selected from a group consisting of aliphatic ester, polyoxyethylene derivative, glycerin aliphatic ether, propylene glycol fatty acid ester and the like, more than one kind of adhesive resin selected from a group consisting of silicone polymer, natural or synthetic rubber and acrylic resin and 0.1-50% medicine or precursor medicine with its solubility variable in proportion to the water content in the adhesive layer.

